

Mehrphasige Wirkstoffformulierung

Die Erfindung betrifft eine wirkstoffhaltige Formulierung mit mehreren wirkstoffhaltigen Phasen.

Eine Vielzahl von Wirkstoffen sind Flüssigkeiten oder liegen als eine in Flüssigkeit gelöste Substanz vor. Gesucht wurde ein Weg, um den zeitlichen Verlauf der Freisetzung eines solchen Wirkstoffes zu gezielt zu steuern nachdem dieser auf eine Oberfläche aufgebracht wurde, die in Kontakt zu einem Gasraum steht. Dabei wurde insbesondere nach einer Möglichkeit gesucht, die Freisetzung des Wirkstoffs zu verzögern, die Freisetzungsrates des Wirkstoffs zu kontrollieren, chemisch oder biologisch unverträgliche Wirkstoffe in einer Formulierung bereitzustellen und/oder eine Kapselformulierung lagerfähig herzustellen. Eine Formulierung mit diesen Eigenschaften würde den Einsatz z.B. auf der Haut oder auf der Oberfläche von Blättern erlauben.

Konventionelle Formulierungen von Flüssigkeiten, wie Lösungen, Emulsionen oder Doppelemulsionen setzen als dünner Film nach Auftragen auf eine Oberfläche den Wirkstoff im Allgemeinen sehr schnell frei. Emulsionen und Doppelemulsionen werden durch das abdampfende Dispersionsmedium und die dann auftretenden Kapillarkräfte zerstört und die Freisetzungskinetik wie bei einfachen Lösungen nur noch durch den Dampfdruck der Wirkstofflösung bestimmt. Formulierungen die auf mechanisch stabilen Kapseln beruhen und auf konventionellem Wege, z.B. durch Grenzflächenpolymerisation oder Sprühtrocknung hergestellt wurden, sind im allgemeinen so stabil, dass sie selbst im trockenen Zustand intakt bleiben und den Wirkstoff entweder durch sehr langsame Diffusion durch die Kapselwand oder erst nach mechanischer Zerstörung der Kapsel freisetzen können. Zudem werden wirkstoffhaltige Kapseln häufig vor dem Einsatz in flüssiger Phase dispergiert (z.B. im Bereich des Pflanzenschutzes) oder werden bereits bei der Herstellung in deutlichem Überschuss einer flüssigen Phase suspendiert. Bis zum Einsatz vergehen dann oft Monate, manchmal Jahre. Im Bereich der Pharmazie werden dabei häufig Lagerzeiten (shelf life) von drei bis fünf Jahren gefordert. Wegen der meist gewünschten Semi-Permeabilität der Kapselwände diffundiert demzufolge der Wirkstoff bis zur Sättigung des Dispersionsmittels in die äußere Phase, so dass unter Umständen nur wenig Wirkstoff in den Kapseln verbleibt und/oder aber eine Konzentration in der äußeren Phase erreicht wird, die bereits unerwünschte Nebeneffekte erzeugt (z.B. Toxizität) oder die für die Initialwirkung optimale wirksame Konzentration überschritten wird. Zudem besteht in manchen Fällen die Notwendigkeit, zwei oder mehrere Wirkstoffe zur Erreichung eines breiten Wirkungsspektrums gegen biologische Schädlinge/Parasiten in einer Formulierung bereitzustellen, die normalerweise z.B. durch unterschiedliche Löslichkeiten in toxikologisch akzeptablen Lösungsmitteln oder z.B. durch chemische Unverträglichkeit nicht in der notwendigen Konzentration in einer Darreichungsform formuliert werden können.

Ein häufig genutzter Weg um Formulierungen mit verzögertem oder gesteuertem Freisetzungsverhalten zu entwickeln ist der Einsatz von Mikrokapseln. Diese können konventionell auf unterschiedliche Weise hergestellt werden und können sowohl aus Kapseln mit flüssigem oder festem Inhalt bestehen. Diese Verfahren sind Grenzflächenpolymerisation, Grenzflächenfällungsreaktionen, komplexe und einfache Koazervation, sowie komplexe Emulgierung (Doppel und Mikroemulsionen). Diese Verfahren sind allgemein bekannt und in zahlreichen Publikationen beschrieben (siehe z.B. T. Kondo, Journal of Oleo Science 50, 1 (2001); T. Kondo, Journal of Oleo Science 50, 81 (2001) oder C. Thies, Encycl. Polym. Sci. Eng. 9, 724 (1987)).

Ein relativ neues Verfahren zur Verkapselung von festen oder flüssigen Dispersionsteilchen ist das layer-by-layer Wachstum einer Hüllmembran, die durch alternierendes Aufbringen von kationischen und anionischen Polyelektrolyten, ggf. unter Einschluss von geladenen Nanopartikeln, auf den Teilchenoberflächen erzeugt wird (vergl.: G.B.Sukhorukov et al. Colloids and Surfaces A, 137, 253-266 (1998); Patent WO 9947252, WO 9947253). In einer alternativen Variante des beschriebenen Verfahrens ist es möglich in einem Koazervationsprozess, die Fällung von Polyelektrolyten auf den Grenzflächen von voremulgierten Flüssigkeitströpfchen oder von Feststoffteilchen auch nach dem ein-Schritt Verfahren durchzuführen. Dabei werden die in Lösung gemeinsam vorliegenden Polyanionen und -kationen durch Verschiebung von pH und/oder Salzgehalt unmittelbar auf die Oberflächen ausgefällt (vgl. WO 2002009864 Encapsulation of liquid template particles using amphiphilic polyelectrolytes, DE 10050382, WO 2002031092 Method for the inclusion of perfume oil in washing and cleaning agents or cosmetics). Der Nachteil der beschriebenen Verfahren liegt darin, dass nach Entfernen des Dispersionsmittels, z.B. nach Auftragen auf eine Oberfläche, die umhüllten Emulsionströpfchen häufig nicht stabil sind, sondern rasch zerfließen.

Aufgabe der Erfindung ist die Entwicklung eines neuen Verfahrens, das die Bereitstellung einer Formulierung mit den oben genannten gewünschten Eigenschaften möglich macht, also nach Aufbringen der Formulierung auf eine Oberfläche den Wirkstoff in definierter Konzentration in der äußeren Phase (Dispersionsmittel) zur Erreichung einer gewünschten Initialwirkung anbietet, eine kontrollierte Freisetzungsrates aus der Kapsel zur Einstellung einer verzögerten, langanhaltenden Wirkung ermöglicht sowie die Lagerfähigkeit einer solchen Kapselsuspension sicher stellt.

Die Lösung obiger Aufgabe wurde durch eine aus mehrere Phasen bestehende Formulierung erreicht, in der der Wirkstoff in jeder Phase in unterschiedlicher Konzentration vorliegen kann. Die Freisetzung aus den verschiedenen Phasen läuft unterschiedlich schnell ab, so dass durch Varia-

tion der jeweils eingesetzten Wirkstoffmengen und der Art der verwendeten Lösemittel/Dispergiermittel die Kinetik und die insgesamt freigesetzte Wirkstoffmenge variiert werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist eine wirkstoffhaltige Formulierung mit mehreren wirkstoffhaltigen Phasen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Formulierung eine erste innerste feinverteilte Phase (I) aufweist, die aus Wirkstoff oder Wirkstofflösung besteht, von denen bevorzugt einige Phasenteilchen mit einer Barrierehülle (M) umgeben sind, und dass die Formulierung eine zweite, mittlere Phase (II) aufweist, die als Dispersionsmittel für die erste, innere Phase (I) dient und in der Wirkstoff ebenfalls gelöst sein kann und dass die Formulierung eine dritte äußere Phase (III) aufweist, die als Dispersionsmittel für die zweite mittlere Phase dient und in der Wirkstoff wiederum gelöst und/oder in Form in fester Teilchenform vorliegen kann, die wiederum mit einer Barrierehülle umgeben sein können. Dieses Prinzip ist schematisch in Figur 1 gezeigt.

In einem Sonderfall der Erfindung sind die Phasen (I) und (II) nicht wie beschrieben ineinander und nachfolgend in der äußeren Phase (III) dispergiert sondern bilden ein 3-Phasen-Schichtsystem in dem Sinne, dass die mittlere Phase (II) die innere Phase (I) überschichtet und die Phase (II) selbst wiederum durch Phase (III) bedeckt ist. Diese Variante der Erfindung kann besonders dann vorteilhaft sein, wenn die Diffusion des Wirkstoffs aus der innersten Phase rasch erfolgt und eine langsame Freisetzung nur durch Minimierung der Phasengrenzflächen erreicht werden kann.

Beschrieben wird ferner die Verfestigung der Zwischenphase (II) um die Dispersion aus innerer Phase (I) nach Aufbringen auf eine Oberfläche mechanisch zu stabilisieren und somit eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes in der inneren Phase (I) und/oder der Zwischenphase (II) zu erhalten. Gegenstand der Erfindung ist ferner, dass auf die beschriebene Art und Weise mehrere biologisch wirksame Aktivstoffe in den verschiedenen Phasen in unterschiedlichen Konzentrationen und mit jeweils kontrollierter Freisetzungsrates in einer einzigen Formulierung hergestellt werden können.

Bevorzugt ist eine Formulierung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Barrierehülle in den verschiedenen Phasen eine Mikrokapsel ist. Unter Mikrokapsel ist im folgenden sowohl eine Kapsel mit fester Polymerwand als auch eine Kapsel zu verstehen, deren Wand aus einer relativ dünnen Polymerschicht oder Membran besteht, die z.B. durch Koazervation entstanden sein kann.

Besonders bevorzugt basiert die Mikrokapsel der Barrierehülle auf einem Polymeren.

In einer bevorzugten Formulierung ist die äußere dritte Phase (III) eine Ölphase mit begrenzter Löslichkeit für den oder die Wirkstoffe, bevorzugt aus Silikonöl oder nativen Ölen - z.B.

Rizinusöl- oder perfluorierten organischen Verbindungen. Diese äußere Phase kann zudem Dispergierhilfsmittel (Tenside) oder Verdickungsmittel (z.B. Aerosile, Polymere) enthalten.

In einer weiteren bevorzugten Formulierung basiert die zweite, mittlere Phase (II) aus einer verdickten polymerhaltigen oder feststoffteilchenhaltigen Phase, z.B. einer Gelatinelösung

- 5 In einer weiteren besonders bevorzugten Formulierung besteht die zweite mittlere Phase (II) aus einer Polymerlösung oder Teilchendispersion, die thermoreversibel gelierfähig ist, d.h. bei den Temperaturen der Herstellung und/oder Auftragung flüssig und bei den Temperaturen während der Lagerung und/oder Anwendung halbfest oder fest ist. Bevorzugt zeigt zudem der Wirkstoff/die Wirkstoffe eine geringe Löslichkeit in dieser mittleren Phase.
- 10 Die innerste Phase (I) besteht aus dem reinen oder einer Lösung eines Wirkstoffes. Diese Phase kann als ein durch ein mit Tensiden stabilisiertes Emulsionströpfchen oder als ein festes bzw. halbfestes Dispersionsteilchen vorliegen. Ebenso kann die innere Phase aus einer Mikrokapsel bestehen, die den flüssigen, festen oder halbfesten Wirkstoff enthält. Die Kapselwand der Mikrokapsel (M) kann z.B. durch komplexe Koazervation hergestellt werden und stellt eine erste
- 15 Barriere für den Wirkstoff dar. Diese Tröpfchen, Dispersionsteilchen oder Mikrokapseln der Phase (I) werden nun in die zweite flüssige, verdickte, oder halbfeste Matrixphase (II) eingebracht, die die zweite Barriere darstellt. Die verdickte, halbfeste Matrixphase liefert gleichzeitig die nötige mechanische Stabilität, was ein Aufbringen der Formulierung als Film, ohne sofortige Zerstörung der Matrixphase, erlaubt.
- 20 Schließlich werden diese Mehrfachkapseln wiederum in der äußeren Phase (III) dispergiert, die aus einer definierten Lösung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe oder einer Phase, die für den Wirkstoff/die Wirkstoffe nur eine sehr geringe Sättigungslöslichkeit oder gar keine Löslichkeit aufweist, bestehen kann. In dieser mit Wirkstoff gesättigten äußeren Phase kann/können der Wirkstoff/die Wirkstoffe zusätzlich auch noch in Form von Emulsionströpfchen dispergiert vorliegen.
- 25 Die Teilchengrößen der innersten Phase (I) können durch Menge der eingesetzten Substanzen und Art der Dispergierung variiert werden. Sie liegen typischerweise in der Größenordnung 1-10 µm. Die Größe der Teilchen aus emulgierter Zwischenphase (II) und innerer Phase (I) liegt typischerweise in der Größenordnung von 10-500 µm.

- 30 In einem solchen Mehrphasensystem liegt/liegen der Wirkstoff/die Wirkstoffe also in verschiedenen Phasen vor und die Freisetzung des Wirkstoffs/der Wirkstoffe wird durch die Kinetik der Diffusion in den Phasen und durch die Phasengrenzen sowie durch die physikalische/n Grenzlöslichkeit/en des Wirkstoffs / der Wirkstoffe in den Phasen bestimmt. Da die eingesetzten Mengen

an Wirkstoff in den verschiedenen Phasen variabel sind, kann das gewünschte Freisetzungsprofil gezielt eingestellt werden. Der Nachteil der üblichen Kapselformulierungen, die Entleerung der Kapseln durch andauernde Freisetzung in die äußere Phase während der Lagerung ist dadurch ebenfalls überwunden.

- 5 Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierung zur zeitlich stufenweise verzögerten Freisetzung von Wirkstoffen.

Freisetzungsverhalten der Mehrphasensysteme

Zusammengefasst kann der Wirkstoff / können die Wirkstoffe also aus folgenden Phasen freigesetzt werden:

- 10 a) schnelle Freisetzung zur Sicherstellung der Sofortwirkung (Knock-Down Effekt): aus äußerer Phase (III), die aus dem reinen Wirkstoff, einer Lösung des Wirkstoffs oder einer Emulsion besteht.
- b) verzögerte Freisetzung: Wirkstoff liegt molekular gelöst oder als Tröpfchen in der festen oder halbfesten Matrix (II) vor, die zudem die mechanische Stabilität beim Aufbringen als
- 15 Film gewährleistet und deren Sättigungslöslichkeit das Diffusionsprofil des Wirkstoffs bestimmt.
- c) langsamste Freisetzung: Wirkstoff liegt als Mikrokapsel (I) in der festen oder halbfesten Matrix (II) vor und muss somit noch eine weitere Barrierenhülle durchdringen.

- Ein weiterer Vorteil des Mehrfachkapselsystems ist die Möglichkeit auch Formulierungen, die
- 20 mehr als eine aktive Substanz enthalten herzustellen, indem man verschiedene Wirkstoffe in die verschieden Phasen einbringt, deren notwendiges Freisetzungsprofil sich dann jeweils separat einstellen lässt. Bei sehr unterschiedlichem Löseverhalten in den einzelnen Phasen können somit auch chemisch oder physikalisch unverträgliche Wirkstoffe zusammen formuliert werden.

- Ein weiterer Vorteil des Mehrfachkapselsystems besteht darin, die Konzentration an freiem Wirkstoff in der äußeren Phase (III) durch Wahl geeigneter Lösemittel und -mischungen festzulegen, in
- 25 dem Sinne, dass die in der äußeren Phase eine passende Sättigungslöslichkeit eingestellt wird.

Grundsätzlich kann das Mehrfachkapselsystem auch zur Freisetzung von Wirkstoffen in eine flüssige Umgebung genutzt werden.

Einsatzstoffe

Formulierungen, die auf der beschriebenen Erfindung beruhen, können vorzugsweise im Bereich dermalen Formulierungen an Mensch und Tier sowie im Bereich des Pflanzenschutzes eingesetzt werden. Demzufolge kommen bevorzugt Hilfsstoffe und Lösemittel zum Einsatz, die toxikologisch unbedenklich sind und von den zuständigen Behörden zugelassen sind / bzw. prinzipiell als
5 registrierfähig eingestuft werden.

I) Lösemittel

Innere Phase (I):

Flüssige oder feste Wirkstoffe bzw. Lösungen dieser Wirkstoffe in pharmazeutisch und umwelt-technisch akzeptablen, nicht toxischen Ölen mit geringer Polarität (Dielektrizitätskonstante) oder
10 Lösungen in festen Matrixphasen. Diese Lösemittel sind z.B., aber nicht ausschließlich:

mittelkettige Triglyceride (z.B. Miglyol 810, 812); native Öle (z.B. Rhizinusöl, Sesamöl, Erdnussöl), partiell hydrolysierte Fette oder niedrig ethoxilierte Umsetzungsprodukte solcher partiell hydrolysierten Fette (z.B. Labrafil, Gelucire); hydrophobe Ester nativer Fettsäuren (z.B. Isopropylmyristat); hydrophobe Lösemittel höherer Polarität (z.B. Triethylcitrat, Triacetin); halbfeste oder
15 feste matrixbildende Systeme, in die der Wirkstoff molekular dispers eingebunden ist und die bei Herstellung flüssig und bei Lagerung und/oder Applikation fest sind (z.B. Fette, Schellack, Polyethylenglycole PEG 1000, 1500, 3000)

Matrixphase (II):

Pharmazeutisch oder umwelttechnisch akzeptable, nicht toxische, hydrophilere Systeme, in denen
20 der Wirkstoff / die Wirkstoffe und die Lösemittel der inneren und äußeren Phase nicht oder nur sehr begrenzt löslich sind und die wiederum als Lösemittel für die verdickenden Zusätze (Polymere, Hydrotalcite) agieren können. Solche Lösemittel sind z.B., aber nicht ausschließliche:

Wasser, Mischungen von Wasser mit anderen hydrophilen Lösemitteln, hydrophile Lösemittel geeigneter Polarität (Dielektrizitätskonstante) (z.B. Propylenglycol, Ethanol, Ethandiol, Glycerin,
25 Polyethylenglycole niedriger Kettenlänge PEG 200, 300, 400)

Die mittlere Phase kann zur initialen Stabilisierung der inneren Phase während der Herstellung noch Tenside enthalten, z.B., aber nicht ausschließlich: ionische Tenside (Dodecylsulfat-Na Salz (SDS), kationische Tenside (Cetyl-trimethylammoniumchlorid) oder natürliche oder synthetisch hergestellte Polyelektrolyte (Gelatine, Polystyrolsulfonat) oder polymere nichtionische Disper-
30 gierungsmittel (Polyvinylalkohol- Polyvinylacetat-Copolymere z.B. Moviole)

Äußere Dispersionsphase (III):

Flüssige oder feste Wirkstoffe bzw. Lösungen dieser Wirkstoffe in pharmazeutisch und umwelt-technisch akzeptablen, nicht toxischen Ölen mit geringer Polarität (Dielektrizitätskonstante). Solche Lösemittel sind z.B., aber nicht ausschließlich:

- 5

➤ mittelkettige Triglyceride (z.B. Miglyol 810, 812); native Öle (z.B. Rhizinusöl, Sesamöl, Erdnussöl), partiell hydrolysierte Fette oder niedrig ethoxilierte Umsetzungsprodukte solcher partiell hydrolysierten Fette (z.B. Labrafil, Gelucire); hydrophobe Ester nativer Fettsäuren (z.B. Isopropylmyristat); hydrophobe Lösemittel höherer Polarität (z.B. Triethylcitrat, Triacetin);
- 10

➤ Silikonöle oder perfluorierte Lösemittel, die ein geringes Lösevermögen für die hydrophile mittlere Phase und ebenso für die Öle der inneren Phase und für die Wirkstoffe aufweisen, z.B. Dimethylpolysiloxane unterschiedlicher Kettenlänge. (z.B. Dow Corning Q7-9120 Silicon Fluid Series 20, 100, 350, 1000), cSt, höhere cyclische Dimethyloligosiloxane (z.B. Dodecamethylcyclohexasiloxan), perfluorierte Alkane oder perfluorierte Polyethylenoxide;
- 15

bevorzugt solche Silikonöle oder organischen Öle, die eine geringe Viskosität, hohen Dampfdruck und gutes Spreitungsverhalten besitzen, so dass sie nach Anwendung auf Haut oder Pflanzen für rasche Verteilung der Matrixphasenpartikel sorgen und sich anschließend rückstandslos verflüchtigen um z.B. fettende Rückstände zu vermeiden, z.B. cyclische Polysiloxane Octamethylcyclotetrasiloxan D4,
- 20

Decamethylcyclopentasiloxan D5, kurzkettige lineare Oligodimethylsiloxane (z.B. DOW Corning Q7-9180 Silicon Fluid Series 0,65cSt Hexamethyldisiloxan, 1cSt Octamethyltrisiloxan, 5cSt) Die äußere Ölphase kann zur Stabilisierung der Matrixphase auch zusätzlich Tenside und Dispergiemittel enthalten, z.B., aber nicht ausschließlich: Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Polyethylenoxid Copoly-
- 25

mere (z.B. Pluronic, Poloxamere), Ethoxilierte Carbonsäureester oder -Alkylether (z.B. Cremophore), Polyethylenoxidmodifizierte Polydimethylsiloxane (z.B. DOW Corning DC 5225C, DC 3225C, Emulsifier 10)

II) Polymere Einsatzstoffe und Verdickungsmittel:

- 30

➤ Zur initialen Stabilisierung der inneren Phase in der mittleren Matrixphase und zur Erzeugung der ersten diffusionskontrollierenden Membranwand (M) können bevorzugt kationische und anionische Polyelektrolyte verwendet werden, z.B. aber nicht ausschließlich: Polystyrolsulfonat (PSS), Polyallylaminhydrochlorid (PAH),

Polydiallyl-dimethylammoniumchlorid, Gelatine, Carboximethylcellulose, Xanthan

- 5 > Zur Stabilisierung der Phasen und zur Einstellung der Diffusionsgeschwindigkeit der Wirkstoffe durch die Phasen und Phasengrenzen können bevorzugt solche Polymere und anorganischen Partikel eingesetzt werden, die in den Phasen mit geeigneter Dielektrizitätskonstante dispergierbar oder löslich sind. Löslichkeit von Polymeren ist dabei in dem Sinne zu verstehen, dass das Lösemittel der jeweiligen Phase, insbesondere der mittleren Matrixphase (II), ein thermodynamisch gutes Lösemittel im Sinne der Flory-Huggins Theorie ($\chi < 0,5$) für das Polymere darstellt und dieses somit gelbildend wirkt. Besonders bevorzugt sind dabei solche Polymere, die in dem jeweiligen Lösemittel thermoreversibel verdickende Eigenschaften besitzen. Alternativ können solche Polymere oder tensidische Hilfsstoffe zum Einsatz kommen, die zwischen Herstellungsbedingungen und Lagerbedingungen einen thermisch induzierten Phasenübergang flüssig-flüssigkristallin-/halbfest zeigen.
- 10 > Für die hydrophilere Phase (II) sind somit z.B., aber nicht ausschließlich, zu nennen: aus Naturstoffen abgeleitete Polymere und Polyelektrolyte (z.B. Hydrokolloide: Gelatine, Xanthan, Pectine, Carrageenan, Carboximethylcellulose), tensidische, LC-Phasen bildende Einsatzstoffe (z.B. Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Polyethylenoxid Copolymere Pluronic/Poloxamere, Polylactid-co-glycolid Blockcopolymere mit Polyethylenglycol), synthetisch hergestellte Polymere (z.B. partiell hydrolysierte Polyvinylacetate geeigneten Hydrolysegrades: Mowiol 3-83, 10-74, Poly-N-isopropylacrylamid NIPAAm, sowie einfach verdickende Polymere wie Polyvinylalkohol, Polyacrylsäure und deren Polyacrylsäureester-Copolymere, Carboximethylcellulose, Hydroxipropylmethylcellulose, Hydroxiethylcellulose, anorganische Mineralien (z.B. Hectorite, Kieselsäure).
- 15 > Für die innere Phase (I) können solche Polymere und Einsatzstoffe verwendet werden, die in den verwendeten Lösemitteln geeigneter Dielektrizitätskonstante löslich oder dispergierbar sind, z.B. aber nicht ausschließlich: Polyacrylamide, Polyacrylsäureester, N-isopropylacrylamid, Polyvinylacetate und Vinylacetat-vinylalkohol Copolymere niedrigen Hydrolysegrades (z.B. Polyviol 45/450), Ethylcellulosen, Methylcellulosen, anorganische Verdicker (Kieselsäure, Aerosil), oder solche Einsatzstoffe, die selbst als feste Matrixphase für den Wirkstoff
- 20 > Für die innere Phase (I) können solche Polymere und Einsatzstoffe verwendet werden, die in den verwendeten Lösemitteln geeigneter Dielektrizitätskonstante löslich oder dispergierbar sind, z.B. aber nicht ausschließlich: Polyacrylamide, Polyacrylsäureester, N-isopropylacrylamid, Polyvinylacetate und Vinylacetat-vinylalkohol Copolymere niedrigen Hydrolysegrades (z.B. Polyviol 45/450), Ethylcellulosen, Methylcellulosen, anorganische Verdicker (Kieselsäure, Aerosil), oder solche Einsatzstoffe, die selbst als feste Matrixphase für den Wirkstoff
- 25 > Für die innere Phase (I) können solche Polymere und Einsatzstoffe verwendet werden, die in den verwendeten Lösemitteln geeigneter Dielektrizitätskonstante löslich oder dispergierbar sind, z.B. aber nicht ausschließlich: Polyacrylamide, Polyacrylsäureester, N-isopropylacrylamid, Polyvinylacetate und Vinylacetat-vinylalkohol Copolymere niedrigen Hydrolysegrades (z.B. Polyviol 45/450), Ethylcellulosen, Methylcellulosen, anorganische Verdicker (Kieselsäure, Aerosil), oder solche Einsatzstoffe, die selbst als feste Matrixphase für den Wirkstoff
- 30 > Für die innere Phase (I) können solche Polymere und Einsatzstoffe verwendet werden, die in den verwendeten Lösemitteln geeigneter Dielektrizitätskonstante löslich oder dispergierbar sind, z.B. aber nicht ausschließlich: Polyacrylamide, Polyacrylsäureester, N-isopropylacrylamid, Polyvinylacetate und Vinylacetat-vinylalkohol Copolymere niedrigen Hydrolysegrades (z.B. Polyviol 45/450), Ethylcellulosen, Methylcellulosen, anorganische Verdicker (Kieselsäure, Aerosil), oder solche Einsatzstoffe, die selbst als feste Matrixphase für den Wirkstoff

agieren können, z.B. aus Naturprodukten gewonnene Einsatzstoffe (Schellack, Bienenwachs) oder Polyethylenoxide höheren Molgewichts (z.B. PEG 1000, 1500, 3000)

- 5 ➤ Für die äußere Phase (III) können im Prinzip zur Stabilisierung die gleichen Einsatzstoffe zum Einsatz kommen, die nach den Kriterien für die innere Phase (I) gewählt werden, jedoch wird in der Regel dann darauf verzichtet werden, wenn das Spreitungsvermögen der Formulierungen auf den Oberflächen nach Applikation ein entscheidendes Kriterium darstellt.

III) Wirkstoffe

- 10 In den erfindungsgemäßen Mehrphasensystemen können voneinander getrennt mehrere Wirkstoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften und Freisetzungsprofilen eingekapselt eingearbeitet werden. Es sind zu nennen, z.B. aber nicht ausschließlich:

Wirkstoffe mit hohem Potential für Hautirritation (z.B. Pyrethroide Flumethrin, Permethrin, Cyfluthrine), insektizide systemische Wirkstoffe (z.B. Imidacloprid), sich leicht verflüchtigende Agentien, d.h. z.B. repellierend wirkende Substanzen (z.B. N,N-diethyl-m-toluamid DEET, 1-Piperidincarboxylsäure-2-(2-hydroxyethyl)-1-methylpropylester KBR 3023) oder Lockstoffe-/Pheromone, (z.B. 8,10-E,E-Dodecadienol, Codlemone), pflegende Wirkstoffe (z.B. Vitamine), entzündungshemmende Wirkstoffe (Cortison) oder fungizide Wirkstoffe (z.B. Clotrimazol).

Erzeugung der Mehrphasensysteme

- 20 Die Herstellung des hier beschriebenen Mehrphasensystems lässt sich allgemein durch folgende Schritte beschreiben:

1.) Emulgierung oder Dispergierung der innersten Phase (I) in einer kontinuierlichen Phase

25 Zur Emulgierung oder Dispergierung der innersten Phase (I) können bekannte Standard-Dispergier- und Emulgierv Verfahren eingesetzt werden (z.B. Rührwerke, Ultraschallquellen, Ultra-Turrax, Membranemulsion). Zur Stabilisierung der innersten Phase (I) werden ionische oder nichtionische Tenside oder Polymere eingesetzt. Die kontinuierliche Phase kann bereits die Zwischen- oder Matrixphase (II) darstellen oder erst in einem späteren Schritt z.B. durch Zugabe von löslichen Polymeren die endgültige Zusammensetzung der Zwischenphase (II) erlangen.

30 2.) Verkapselung der emulgierten oder dispergierten innersten Phase (I)

Durch eines der bekannten Verkapselungsverfahren wie Grenzflächenpolymerisation, Grenzflächenfällungsreaktionen, komplexe bzw. einfache Koazervation oder Polyelektrolytfällung wird die gesamte oder ein Teil der innersten Phase (I) verkapselt. Ein alternativer Weg ist der Verkapselung der innersten Phase (I) außerhalb der kontinuierlichen Phase noch vor Schritt 1 durch ein bekanntes Verfahren wie z.B. Sprühtrocknung.

3.) Emulgierung der so entstandenen Emulsion, Dispersion, oder Mikrokapsel-Dispersion in einer äußeren Phase (III)

Die so erhaltene Emulsion oder Suspension wird nun in einem weiteren Dispergierschritt in der äußeren Phase (III) emulgiert. Dabei werden wieder gängige Dispergier- oder Emulgierv Verfahren und nichtionische oder ionische Tenside oder polymere Stabilisatoren eingesetzt.

4.) Verfestigung der Zwischenphase (II) während oder nach des zweiten Emulgierschritts (Schritt 3)

Im letzten Schritt wird die Zwischenphase während oder nach Schritt 3 verfestigt. Die Verfestigung kann z.B. durch Änderung von Temperatur, pH-Wert oder Ionenstärke in der Zwischenphase (II) und der äußeren Phase (III) induziert werden.

Durch eine einfache Modifikation dieses Herstellverfahrens kann eine Mehrphasenformulierung hergestellt werden die nicht in Form einer komplexen Emulsion sondern als einfaches Schichtsystem aus mehreren Phasen vorliegt.

Die Vorteile der hier beschriebenen Erfindung sind zusammengefasst wie folgt:

a) Die Verfestigung der Zwischenphase einer Doppelemulsion direkt nach oder während des zweiten Emulgierschrittes. Dadurch erhalten die Teilchen der Doppelemulsion eine höhere mechanische Stabilität und bleiben während oder nach dem Eintrockenvorgang länger intakt als z.B. nicht verfestigte Doppelemulsionen.

b) Durch Wahl eines gut auf einer Oberfläche (z.B. Pflanzenkutikula oder Menschen- oder Tierhaut) spreitenden Lösemittels für die äußere Phase, das zudem eine definiert begrenzte Löslichkeit für den Wirkstoff/die Wirkstoffe zur Absicherung einer Initialwirkung aufweist, können die Mehrfachkapseln, bestehend aus Phase (I) und (II), schnell verteilt werden. Oft ist zudem gewünscht, dass sich diese äußere Trägerphase nach Applikation rasch verflüchtigt. Die unter (a) erwähnte Eigenschaft sorgt dafür, dass die Mehrfach-

kapseln auf der Oberfläche auch dann stabil bleiben und den Wirkstoff/die Wirkstoffe verzögert kontrolliert freisetzen.

- 5 c) Die Kombination von Doppelemulsion und Mikrokapseln, was zu einem System mit mehreren Barrieren für den Wirkstoff führt. Dies erlaubt die Verteilung der aktiven Wirkstoffsubstanz auf verschiedenen Phasen mit unterschiedlichen Barriereigenschaften und somit die Steuerung der Freisetzung.
- 10 d) Das gezielte Einstellen der Löslichkeit des Wirkstoffes in der inneren, mittleren und äußeren Phase durch Wahl geeigneter Materialien, wodurch die Diffusion des Wirkstoffes durch die verschiedenen Phasen und somit die Freisetzungsprofile gesteuert werden können.
- e) Die Überwindung des Lagerproblems: Kapseln, durch die der Wirkstoff prinzipiell penetrieren kann, werden auch nach langjähriger Lagerung nicht entleert, da der Wirkstoff in der äußeren Phase nur begrenzt oder gar nicht löslich ist.

Die Erfindung wird nachstehend anhand der Figuren beispielhaft näher erläutert.

15 Es zeigen:

- Fig. 1 ein Schema des Aufbaus der erfindungsgemäßen Wirkstoffformulierung
- Fig. 2 ein Schema eines alternativen Aufbaus der Wirkstoffformulierung
- Fig. 3a eine mikroskopische Aufnahme der Primärkapsel
- Fig. 3b eine mikroskopische Aufnahme der Mehrfachkapsel
- 20 Fig. 3c eine mikroskopische Aufnahme der Formulierung nach Fig. 3a nach Auftrag auf eine Oberfläche
- Fig. 3d eine mikroskopische Aufnahme der Formulierung nach Fig. 3b nach Auftrag auf eine Oberfläche
- Fig. 4 das Schema des Aufbaus einer weiteren Variante der Wirkstoffformulierung
- 25 Fig. 5a ein Diagramm der Freisetzung von Flumethrin in Abhängigkeit von der Zeit
- Fig. 5b eine mikroskopische Aufnahme einer Flumethrin Formulierung

Fig. 5c eine mikroskopische Aufnahme der Flumethrin Formulierung nach Fig. 5b nach
Alterung

Beispiele

Beispiel 1

Als Beispiel wurde dieses Prinzip auf die Formulierung von KBR 3023 angewendet. Dieses Beispiel ist schematisch in Figur 2 gezeigt. KBR 3023 ist ein flüssiger Wirkstoff der in Wasser nur gering und auch in Silikonölen nur begrenzt löslich ist. In der Beispielformulierung besteht die äußere Phase aus einer KBR/Silikonöl-Mischung (III). Die mittlere Matrixphase besteht aus einer wässrigen Gelatinelösung (II), die bei der Herstellung flüssig ist, da bei einer Temperatur oberhalb der Geltemperatur gearbeitet wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur ist diese Matrix halbfest bzw. fest. KBR 3023-Tröpfchen bilden die innere Phase (I) und liegen als Mikrokapseln mit einer polymeren Hülle, die durch komplexe Koazervation von PSS und PAH hergestellt wurde (M), in der Gelatinematrix vor.

Folgende Herstellvorschrift ist ein Beispiel für eine solche Formulierung:

Schritt 1:

- 0,038 g Natriumdodecylsulfat (SDS) in 5 g Wasser (gesättigt mit KBR 3023) lösen,
- 15 Zugabe von 2,5 g KBR 3023. Dispergierung mit Ultrathurrax (UT).

Schritt 2:

Zugabe von 5 g wässrige PSS-Lösung gesättigt mit KBR (Konz.: 2,06 g / 100 g), Bei laufendem Ultrathurrax tropfenweise Zugabe von 5 g wässrige PAH-Lösung gesättigt mit KBR (Konz. 0,96 g / 100 g).

20 Schritt 3:

Vorsichtiges Mischen von 0,5 g warmer 25 % iger Gelatinelösung mit 0,5 g Primäremulsion. Dieser Ansatz wird in 2 g warme Siliconölphase gegeben. Die Siliconölphase besteht aus einem linearen Siliconöl DC 5 (Dow Corning, 0,3 g flüssiges KBR + 0,2 g Emulgator 5225 C + 1,5 g Öl). Dispergierung mit UT mit anschließendem schnellen Abkühlen durch ein Eisbad. Nachrührzeit von ca. 15 min.

In Figur 3a sind die nach Schritt 2 entstandenen Primärkapseln gezeigt. In Figur 3b ist die Mehrfachkapsel mit verfestigter Zwischenphase gezeigt.

Bringt man die Emulsionen aus Abb. 3a auf eine Oberfläche auf, so werden die Primärkapseln nach wenigen Minuten zerstört und das KBR 3023 liegt als freier Film vor (Abb. 3c). Bringt man

jedoch die Emulsion aus Abb. 3b als Film auf, so sind die Mehrfachkapseln auch noch nach 24h stabil (Abb. 3d). Dies demonstriert einen der entscheidenden Vorteile der hier beschriebenen Erfindung.

Des Weiteren verhindert die Sättigung der äußeren (III) und der Zwischenphase (II) mit KBR 3023 die Diffusion von KBR 3023 aus der inneren Phase (I) während der Lagerung der Formulierung.

Durch einfache Modifizierung der obigen Rezeptur können auch KBR-Tröpfchen ohne Hülle alternativ oder zusätzlich sowohl in der Gelatinematrix (II) als auch in der äußeren Phase (III) dispergiert werden. Ebenfalls können alternativ oder zusätzlich KBR-Tröpfchen ohne Hülle in der äußeren Phase emulgiert werden.

10 Beispiel 2

Als weiteres Beispiel wurde dieses Formulierungsprinzip bei der Formulierung einer dermalen Wirkstoffformulierung zur Zecken- und Flohbekämpfung in der Veterinärmedizin angewandt. Die Formulierung ist schematisch in Figur 4 gezeigt. Dabei wird der Wirkstoff (Flumethrin) in einer öligen Phase gelöst (I), diese in eine wässrige Gelatinelösung oberhalb der Geltemperatur emulgiert (II) und diese Emulsion selbst in eine äußere Silikonölphase (III) eindispersiert. Nach Abkühlung unterhalb des Gelpunktes verfestigt sich die Gelatinematrix. Die Silikonölphase wird so gewählt, dass die physikalische Grenzlöslichkeit in der äußeren Phase exakt der Konzentration entspricht, die für eine unmittelbare Wirkung des Wirkstoffs nach der Applikation günstig ist. Während der Lagerung nach der Herstellung erfolgt somit eine Anreicherung des Wirkstoffs Flumethrin in der äußeren Phase bis diese optimale Konzentration erreicht ist. In weiteren Verlauf ist die Freisetzung aus der innersten Phase durch die Gelatinematrix verzögert, da die Hauttemperatur unterhalb des Erweichungspunktes des Gelatinegels liegt. Die äußere Phase enthält zudem noch einen weiteren eindispersierten Wirkstoff (Imidacloprid), um umfassende insektizide Wirkung sicherzustellen. Die Silikonölphase unterstützt durch ihr Spreitungsvermögen die rasche Verteilung der dispergierten Teilchen der Matrixphase und des zweiten Wirkstoffs auf der Haut. Die Verwendung eines Silikonöls mit geringem Dampfdruck sorgt zudem dafür, dass diese Phase nach der Spreitung rasch verdampft und somit kein fettender Eindruck hinterbleibt. ~~Dieses Beispiel ist schematisch in Figur 4 gezeigt.~~

Folgende Herstellvorschrift ist ein Beispiel für eine solche Formulierung::

30 Herstellung der verschiedenen Phasen:

Innere Phase (I):

Zu 0,702 g Miglyol werden 1,89 g Flumethrin und 0,108 g Lipoid S100 gewogen und bei erhöhter Temperatur gelöst.

Zwischenphase (II):

- 5 Zu 0,725 g Wasser werden nacheinander 0,063 g Taurocholsäure (TCA), 0,0945 g Parahydroxybenzoesäuremethylester (PHB) und 0,7245 g Gelatine zugewogen. Es wird bei einer Temperatur oberhalb der Geltemperatur mit einem Magnetrührer gerührt bis sich die Gelatine gelöst hat.

Äußeren Ölphase (III):

- 10 Zu 44,108 g Siliconöl (Fluka DC 200 20 mPas) werden 0,8925 g Na-stearat und 6 g NTN (Imidacloprid) gegeben. Mittels UT (20500 UPM) wird die Suspension homogenisiert und gleichzeitig auf ca. 40-60°C erhitzt.

Herstellung der Formulierung:

- Die ca. 60-80°C warme innere Ölphase (I) wird zu der warmen Gelatinephase (II) zugetropft.
15 Dabei muss die Drehzahl des UT stufenweise erhöht werden, damit immer eine maximale Dispergierung stattfindet. Gleichzeitig wird die Temperatur kontrolliert. Mittels Wasserbad wird die Temperatur auf ca. 50 – 60°C gehalten. Zeit der Zugabe ca. 4 min, Nachrührzeit ca. 6 min.

- Zu der ca. 50°C warmen äußeren Ölphase gibt man dann unter Rühren mit dem UT die warme Primäremulsion. Mittels Wasserbad wird die Temperatur auf ca. 45 – 50°C gehalten. Zeit der
20 Zugabe ca. 4 min, Nachrührzeit ca. 2 min. Dann wird das Wasserbad gegen Eis/NaCl ausgetaucht. Bei dieser Abkühlung bis auf RT wird weiterhin gerührt.

- In Figur 5a ist die Freisetzung von Flumethrin in die äußere Phase (III) als Funktion der Zeit dargestellt. Man erkennt, dass sich durch Variation der Gelatinekonzentration in der Zwischenphase (II) die Freisetzungsrates und -menge deutlich variieren lässt. Ebenso durch
25 Temperaturänderung lässt sich die Freisetzungsrates und -menge variieren.

- In Figur 5b ist eine mikroskopische Aufnahme der Formulierung gezeigt. Man erkennt die Partikel die aus der Zwischenphase (II) und den darin emulgierten Flumethrintröpfchen (I) bestehen. In Figur 5c ist eine 30 Tage bei 40°C gelagerte Formulierung in Fluoreszenzlicht dargestellt. Die hellen Bereiche bestehen aus Flumethrin (I) und man erkennt dass der Wirkstoff auch nach
30 Lagerung nicht aus der inneren Phase (I) und der Zwischenphase (II) in die äußere Phase (III)

diffundiert ist. Ansonsten würde in dieser Aufnahme auch die kontinuierliche äußere Phase (III) hell erscheinen.

Um die Mehrfachkapseln besser sichtbar zu machen würde für diese Aufnahmen eine Formulierung ohne NTN in der äußeren Phase(III) verwendet.

5 Beispiel 3:

Als drittes Beispiel schließlich kann die Entwicklung einer Attract&Kill-Formulierung mit besonders lang anhaltender konstanter Freisetzung des Lockstoffs für den Obstanbau genannt werden. *Dieses Beispiel ist schematisch in Abbildung 6 gezeigt.* Dabei wurde ein Lockstoff (Pheromon Codlemone, Ia) in geeigneter Konzentration in eine hochviskose bis feste Matrix (Bienenwachs, höhermolekulare Polyethylenglycole, Schellack) eingeschmolzen (I). Diese Formulierung stellt einen der beschriebenen Sonderfälle dar, in dem Sinne, dass die Phasen (II) – eine Silikonölphase – und (III) – eine Rizinusölphase – zusammen als 2-Phasensystem über eine hochviskose bis feste Depotphase (I) gefüllt wurden. Dabei enthielt die Silikonölphase (II) wiederum weiteren Lockstoff (Ia) zur sofortigen Freisetzung. Rizinusöl als 3. Phase (III) dient zur Steuerung der Freisetzungsrates und fungiert gleichzeitig als Lösungsmittel für einen 2. Wirkstoff (Cyfluthrin, IIIa). Eine zusätzliche Steuerung kann über die Größe der Grenzfläche zwischen den Phasen (I) und (II/III) durch Kontrolle der Diffusion erfolgen. Zur weiteren Reduzierung der Freisetzungsrates kann auch völlig auf die Phase II verzichtet werden. Die Formulierung kann entweder mit einem geeigneten Applikator als Tropfen oder aber in ein Formgefäß gegossen auf die Pflanzen aufgebracht werden. In diesem Falle ist auch die äußere Phase mit einem Verdickungsmittel (Aerosil) angereichert, um ein sofortiges Verfließen der Formulierung zu verhindern. Die Diffusionskinetik des Lockstoffs aus der inneren Phase sorgt für ein konstantes Konzentrationsprofil in der Formulierung, so dass eine Freisetzung aus der äußeren Phase in die Luft in der notwendigen Konzentration über mehr als 100 Tage aufrecht erhalten werden kann.

25 Nachfolgend sind 3 Beispiele genannt, bei denen die Volumenverhältnisse der Phasen (II) und (III) variiert wurden. Die Herstellung des Reservoirs (Schritt 1) wie auch die Fertigstellung der Formulierungen sind in allen Fällen identisch.

Herstellung der verschiedenen Phasen:

Schritt 1 (Reservoir):

30 0,285 g Bienenwachs verflüssigen, Zugabe von 15 mg Codlemone. Dispergierung mit Magnetrührer. Diese warme Mischung tropft man in z.B. eine Bördelkappe N20 und lässt sie erstarren.

Schritt 2 (Phase 2):

a) 1,27 g Siliconöl (Fluka DC 200 1020 mPas) mit 1,22 mg Pheromon Codlemone versetzen.

Dispergierung mit Magnetrührer.

b) 0,77 g Siliconöl (Fluka DC 200 1020 mPas) mit 1,22 mg Pheromon Codlemone versetzen.

5 Dispergierung mit Magnetrührer

c) keine Silikonölphase

Schritt 3 (Phase 3):

10 a) 0,548 g Rizinusöl (27 %) erwärmen, unter Rühren Zugabe von 80 mg Cyfluthrin. In der Wärme rühren bis sich eine klare Lösung gebildet hat.

b) 1,04 g Rizinusöl (52 %) erwärmen, unter Rühren Zugabe von 80 mg Cyfluthrin. In der Wärme rühren bis sich eine klare Lösung gebildet hat.

c) 1,82 g Rizinusöl (91 %) erwärmen, unter Rühren Zugabe von 80 mg Cyfluthrin. In der Wärme rühren bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Die Lösung wird mit 1,22 mg Codlemone versetzt.

15

Herstellung der Formulierungen:

Die warme Phase 3 wurde in die Phase 2 dispergiert. Nach Homogenisierung erfolgt die Zugabe von 98 mg Aerosil 150. Der Feststoff wird unter Rühren portionsweise zugesetzt. Die mit dem Reservoir gefüllte Bördelkappe wird nun mit der pastösen Phase homogen und ohne Luft einschluss
20 aufgefüllt.

Die erzielten Freisetzungsraten in die Gasphase hängen vom Mischungsverhältnis der Silikonphase (II) und der Rizinusölphase (III) ab. Durch Variation kann die Kinetik den gewünschten Gegebenheiten bzw. Anforderungen angepasst werden. Abbildung 6a zeigt eine Messreihe bei der die Mischungsverhältnisse zwischen Rizinusöl und Siliconöl kontinuierlich verändert wurden.

Patentansprüche

1. Wirkstoffhaltige Formulierung mit mehreren wirkstoffhaltigen Phasen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Formulierung eine erste innerste feinverteilte Phase (I) aufweist, die aus Wirkstoff oder Wirkstofflösung besteht, von denen bevorzugt einige Phasenteilchen mit einer Barrierehülle (M) umgeben sind, und dass die Formulierung eine zweite, mittlere Phase (II) aufweist, die als Dispersionsmittel für die erste, innere Phase (I) dient und in der Wirkstoff ebenfalls gelöst sein kann und dass die Formulierung eine dritte äußere Phase (III) aufweist, die als Dispersionsmittel für die zweite mittlere Phase dient und in der Wirkstoff wiederum gelöst und/oder in Form in fester Teilchenform vorliegen kann, die wiederum mit einer Barrierehülle umgeben sein können.
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenphase (II) bei Aufbringen der Formulierung auf eine Oberfläche als mechanische Stabilisierung der innersten Phase (I) wirkt und somit eine längere Lebensdauer der Dispersion der innersten Phase (I) bewirkt.
3. Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere biologisch wirksame Aktivstoffe in den verschiedenen Phasen in unterschiedlichen Konzentrationen und mit jeweils kontrollierter Freisetzungsrate in einer einzigen Formulierung vereint sind.
4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung durch Wahl eines geeigneten Lösemittels für die äußere Phase die Freisetzung des Wirkstoffs aus der innersten Phase begrenzt.
5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Barrierehülle in den verschiedenen Phasen eine Mikrokapsel ist.
6. Formulierung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrokapsel der Barrierehülle auf einem Polymeren basiert.
7. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die äußere dritte Phase eine Ölphase, bevorzugt aus Silikonöl oder Rizinusöl ist.
8. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die innere zweite Phase auf Gelatine basiert.
9. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, zur kontrollierten zeitlich verzögerten Freisetzung von Wirkstoffen.

- 1/7 -

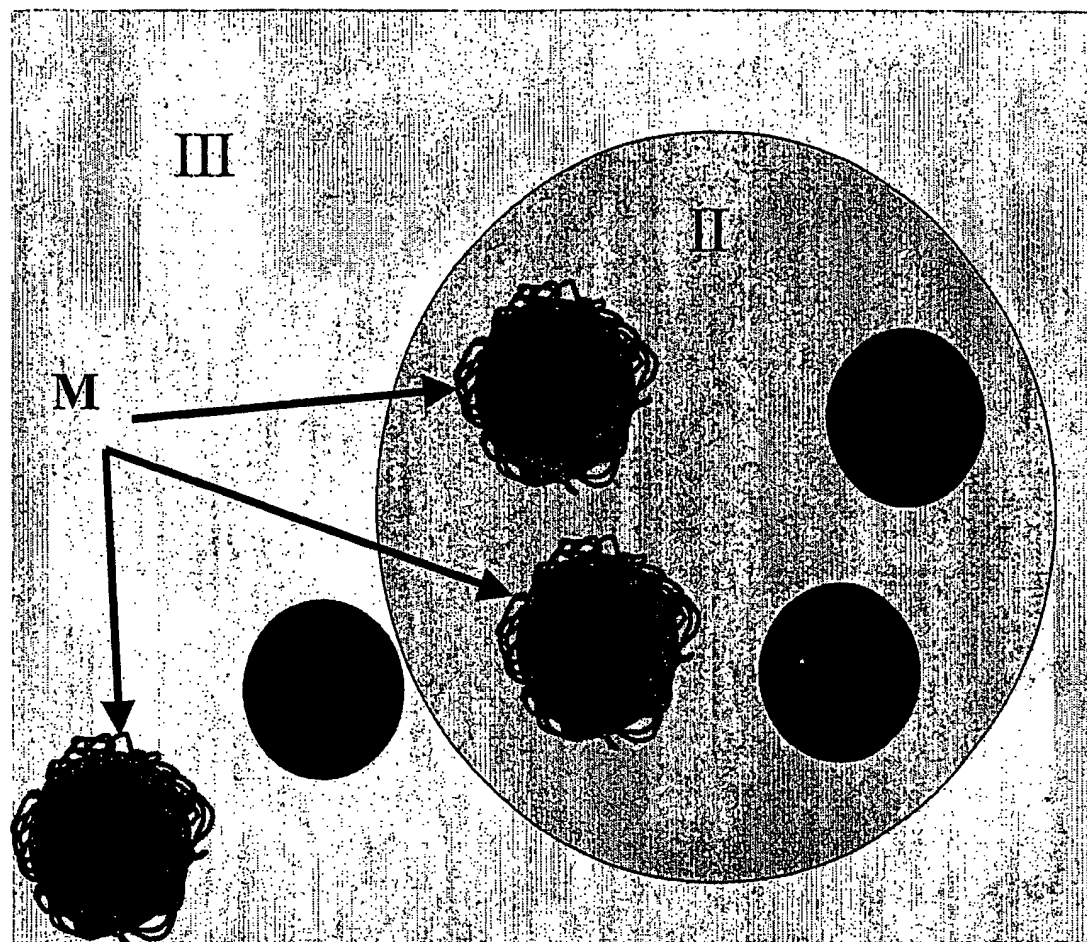


Fig. 1

- 2/7 -

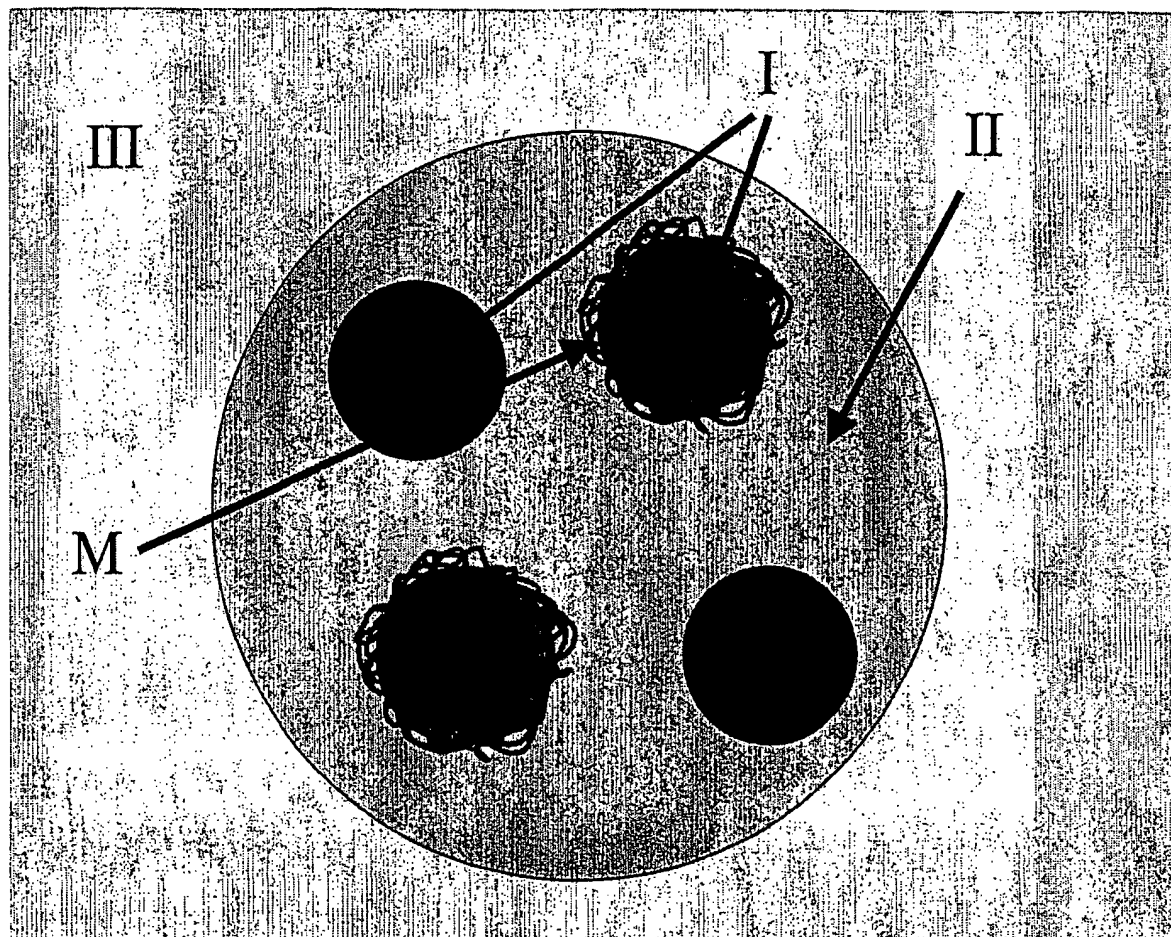


Fig. 2

- 3/6 -

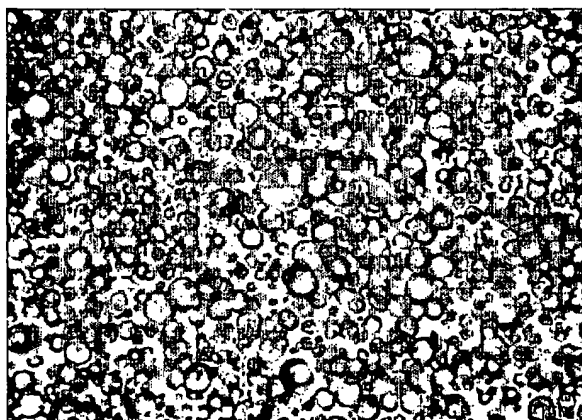


Fig 3a

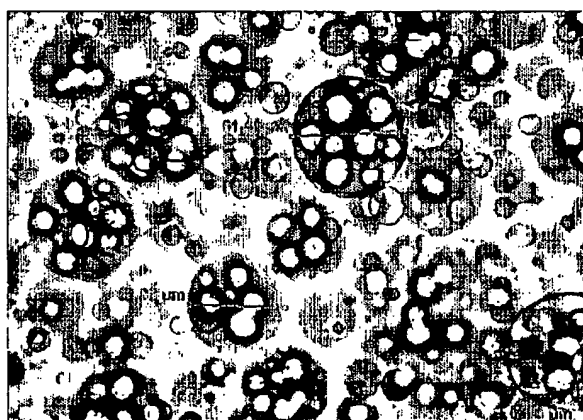


Fig 3b



Fig 3c

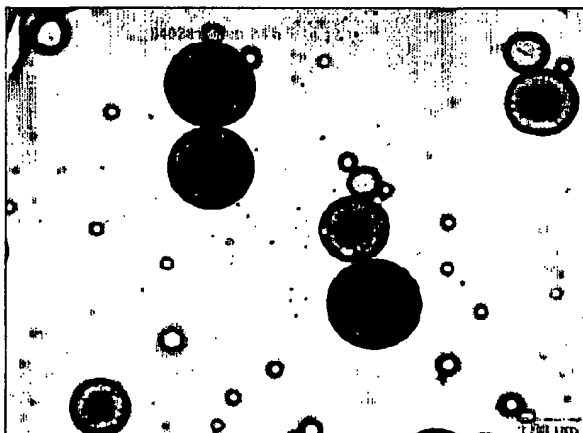


Fig 3d

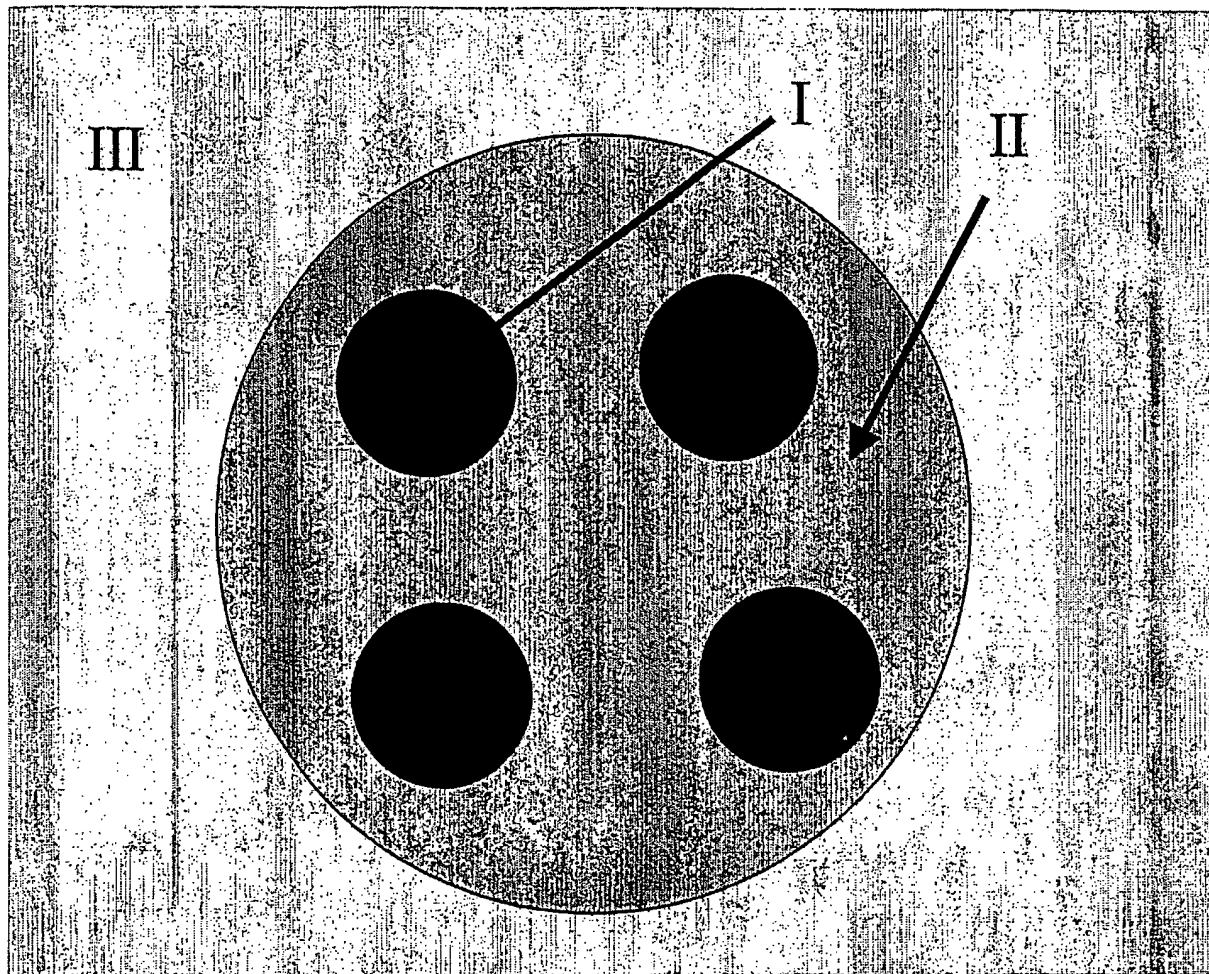


Fig. 4

- 5/7 -

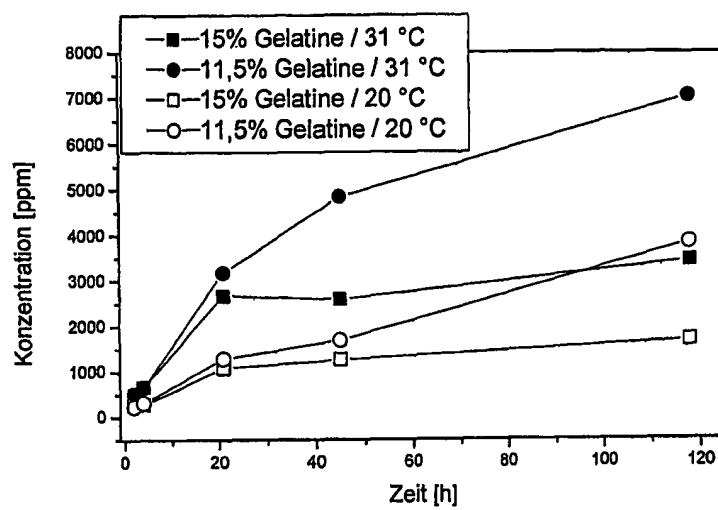


Fig. 5a

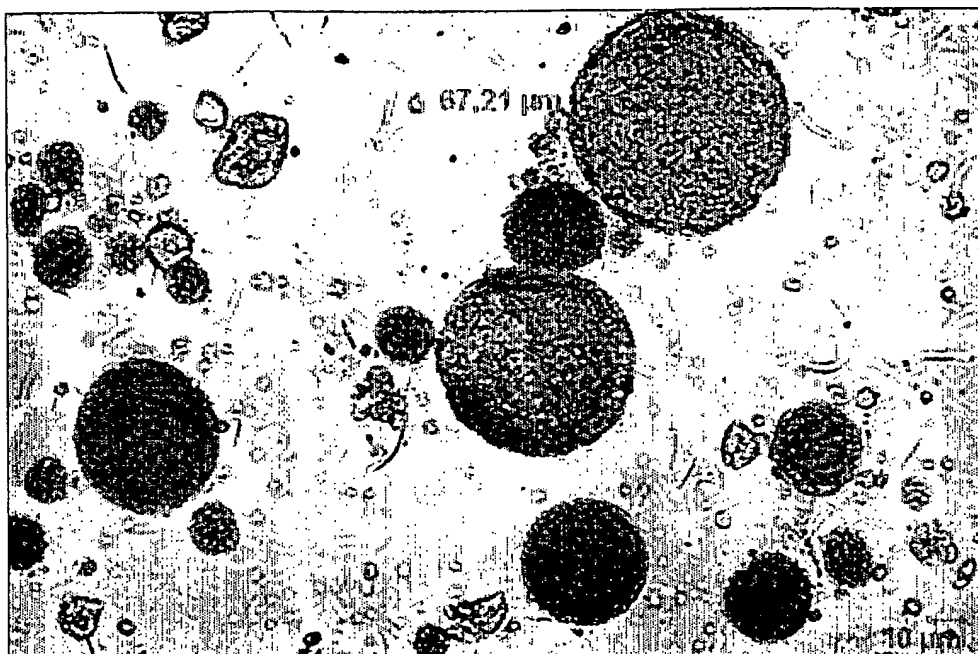


Fig. 5b

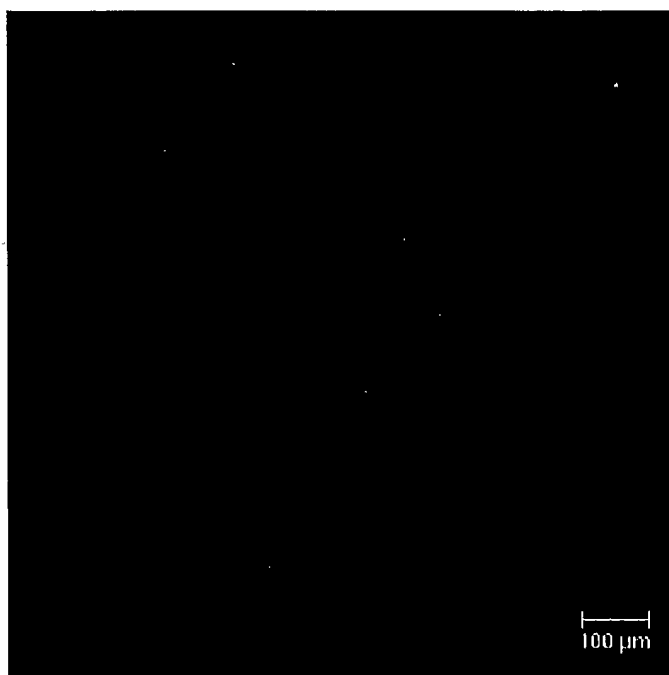
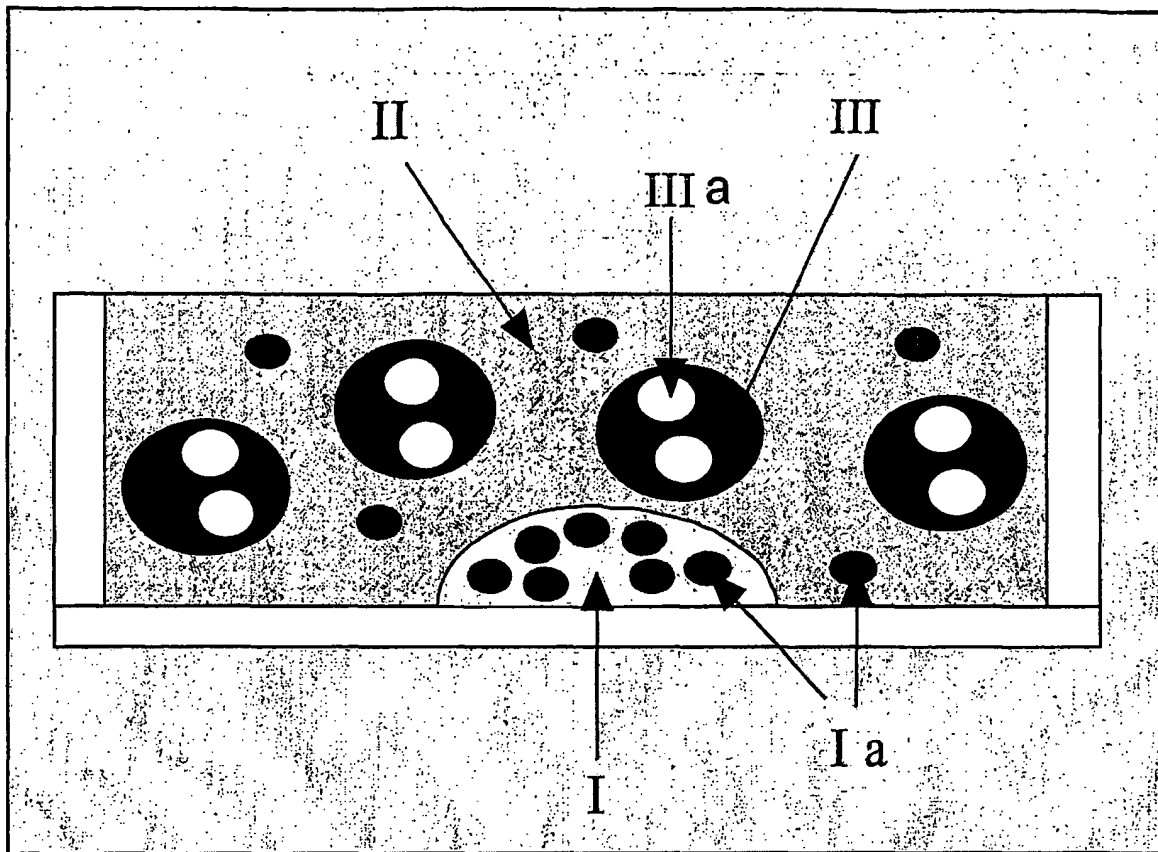
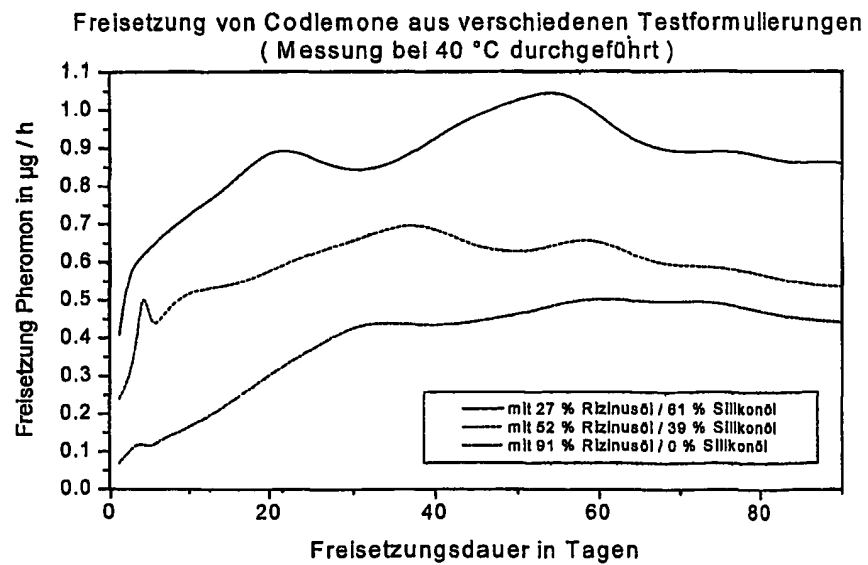


Fig. 5c

- 7/7 -

**Fig 6****Fig 6a**